

## **Vergleichende histologische und hormonelle Untersuchungen der Schilddrüse unter besonderer Berücksichtigung des plötzlichen Kindstodes (SIDS)\***

**M. Riße<sup>1</sup>, G. Weiler<sup>1</sup> und G. Benker<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Rechtsmedizin und <sup>2</sup>Medizinische Klinik,  
Abteilung für Endokrinologie, des Universitätsklinikum Essen-GHS,  
Hufelandstr. 55, D-4300 Essen 1, Bundesrepublik Deutschland

### **Comparative Histological and Hormonal Investigations of the Thyroid Gland with Special Regard to Sudden Infant Death Syndrome**

**Summary.** In 53 cases of death – including 12 cases of sudden infant death syndrome (SIDS) – where blood samples could be taken within 18 h post-mortem, the thyroxines  $T_4$ ,  $FT_4$ ,  $T_3$  and  $FT_3$  were determined (ELISA and RIA). These hormone values were compared with the corresponding histological thyroid findings in 43 cases (11 SIDS, 32 controls). Nearly identical  $T_4$  and  $FT_4$  mean values were found in both groups which were within the norms. In contrast to the average values of the control group, the  $T_3$  and  $FT_3$  concentrations of the SIDS group showed an increase of 3.7-fold and 1.9-fold. Accordingly, histological examination of the SIDS group showed highly activated and extensively released follicles whereas normal colloidal-containing follicle structures were observed in nearly all control cases. The present findings indicate that neither postmortem  $T_4$   $T_3$  conversion nor intensified agonal hormone secretion is likely to be the only cause of the increasing  $T_3$  and  $FT_3$  values. In SIDS cases chronic or recurring chronic stress situations are supposed to be the cause for the hormonal and histological thyroid findings. Some differential diagnoses are discussed. Within 18 h after death, increased concentrations of  $T_3$  and  $FT_3$ , together with simultaneous colloid release, represent a diagnosis of SIDS.

**Key words:** SIDS – SIDS and thyroid gland – Thyroxines, SIDS

**Zusammenfassung.** Bei 53 Todesfällen, davon 12 SIDS-Fälle, bei denen innerhalb 18 Std post mortem Blut entnommen werden konnte, wurden die

\* Auszugsweise auf der 64. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin vorgetragen. Hamburg, 7.–11.09.1985

Sonderdruckanfragen an: M. Riße (Adresse siehe oben)

Schilddrüsenhormone  $T_4$ ,  $FT_4$ ,  $T_3$  und  $FT_3$  bestimmt (ELISA und RIA). Bei 43 dieser Fälle (11 x SIDS, 32 Kontrollfälle) konnten die Hormonwerte mit den entsprechenden histologischen Schilddrüsenbefunden verglichen werden.

In beiden Gruppen lagen die nahezu identischen  $T_4$  und  $FT_4$ -Mittelwerte im Normbereich. Die Werte für  $T_3$  und  $FT_3$  waren hingegen in der SIDS-Gruppe um das 3,7 bzw. 1,9fache gegenüber den mittleren Werten der Kontrollgruppe erhöht. Entsprechend zeigten die histologischen Untersuchungen in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle überwiegend stark aktivierte und weitgehend entspeicherte Follikel, während innerhalb der Kontrollgruppe fast ausschließlich regelrecht kolloidhaltige Follikelstrukturen beobachtet werden konnten. Bei vorliegender Befundkonstellation ist eine postmortale  $T_4/T_3$ -Konversion und auch eine verstärkte agonale Hormonsekretion als alleinige Ursache der erhöhten  $T_3$  und  $FT_3$ -Werte nicht anzunehmen. Bei den SIDS-Fällen sind als Ursache der hormonellen und histologischen Schilddrüsenbefunde chronische bzw. chronisch-rezidivierende Streß-Situationen zu vermuten. Hierzu werden differentialdiagnostische Überlegungen angestellt. Frühpostmortale erhöhte  $T_3$ - und  $FT_3$ -Konzentrationen bei gleichzeitiger Kolloidentspeicherung der Schilddrüse stellen einen diagnostischen Hinweis auf einen plötzlichen Kindstod dar.

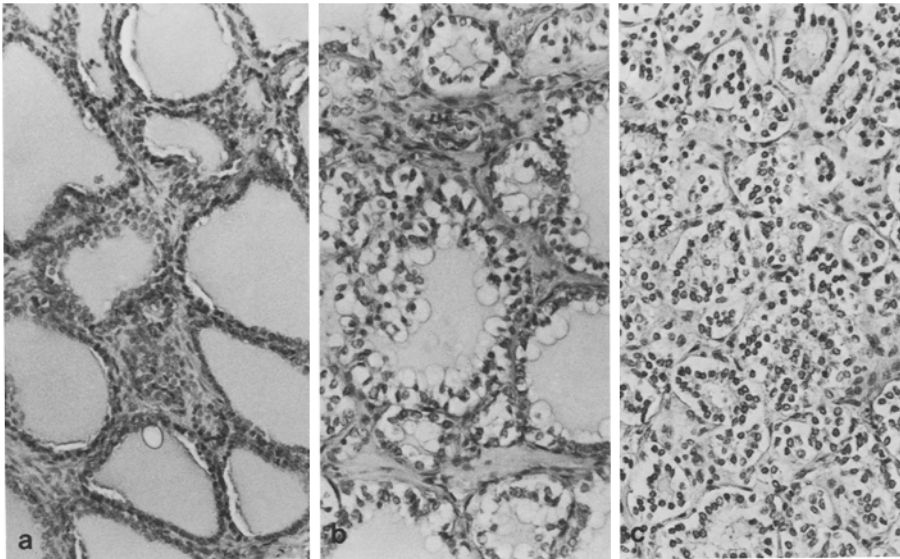
**Schlüsselwörter:** SIDS – SIDS und Schilddrüse – Schilddrüsenhormone, SIDS

Pathogenetische Aspekte des SIDS beziehen auch die innersekretorischen Organe ein. Aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit des endokrinen Systems sind hierbei nicht nur morphologische, sondern auch hormonelle Untersuchungen angezeigt. Eine erhöhte Aussagekraft ist von einer vergleichenden Untersuchung morphologischer und hormoneller Befunde zu erwarten.

In einer früheren Untersuchung (Riße und Weiler 1984) wurde das morphokinetische Erscheinungsbild der Schilddrüse beim plötzlichen Kindstod untersucht. In etwa 70% der Fälle fanden sich hochgradig aktivierte Follikelstrukturen mit weitgehender Kolloidentspeicherung bis hin zum Follikelzusammenbruch, so daß das histologische Bild einer Neugeborenen-Schilddrüse vorgetäuscht werden kann (Abb.1). Wir haben dies als morphologisches Korrelat einer chronisch-rezidivierenden Streß-Situation gedeutet. Ausgehend von der Überlegung, daß sich chronisch-rezidivierender Streß auch im hormonellen Schilddrüsenbild widerspiegeln könnte, aber auch um diese These gegebenenfalls weiter sichern zu können, wurden anhand eines neuen Untersuchungsgutes histologische Schilddrüsenbefunde mit den entsprechenden hormonellen Befunden verglichen.

### Untersuchungsgut und Methode

Die histologischen und hormonellen Schilddrüsenuntersuchungen wurden bei 53 Sterbefällen durchgeführt. Diese unterteilen sich in 12 plötzliche Kindstodesfälle und 41 Kontrollfälle aus



**Abb. 1.** a Ruheschilddrüse bei Kontrollfall. b Aktivierte, teilspeicherte Schilddrüse mit Randvakuolen und c mit Kolloidresorption und teilweisem Follikelzusammenbruch bei SIDS

dem Kindes- und Erwachsenenalter (natürliche und nichtnatürliche Todesfälle). Das Alter bei den plötzlichen Kindstodesfällen betrug 3 Wochen bis 9 Monate, 7 Kinder waren weiblichen und 5 männlichen Geschlechts. In der Kontrollgruppe variierte das Alter zwischen 2 und 80 Jahre, wobei 27mal das männliche und 14mal das weibliche Geschlecht vertreten war.

Für die hormonellen Untersuchungen wurde Blut aus der Vena subclavia bzw. Vena femoralis mit Einwegspritzen entnommen; die Blutentnahme erfolgte nach Einlieferung von Verstorbenen in das Institut, bei denen die Todeszeit zu ermitteln war und nicht länger als 18 Std. zurücklag. Das durch Zentrifugieren gewonnene Serum wurde zunächst tiefgefroren. Die spätere Untersuchung erstreckte sich auf die Bestimmung von  $T_3$  und  $T_4$  sowie auf  $FT_3$  und  $FT_4$ . Die Werte für Gesamt- $T_3$  und Gesamt- $T_4$ , also die an Eiweiß gebundenen Hormone, wurden mit Hilfe der ELISA-Technik (Enzymimmuntest, Boehringer, Mannheim) und die Serumspiegel für die frei im Blut zirkulierenden Hormone mittels Radioimmunoassay (Methode Amersham-Buchler, Braunschweig) bestimmt.

Die Entnahme eines Schilddrüsenlappens erfolgte meist anlässlich der Obduktion und somit zu einem späteren Zeitpunkt als die Blutentnahme. Bei 10 Fällen mit Hormonbestimmungen konnten keine Schilddrüsen entnommen werden. Für die histologischen und vergleichenden Befunde standen dadurch 32 Kontrollfälle und 11 SIDS-Fälle zur Verfügung (Tab. 1). Nach Formalin-Fixierung wurde je ein Längsschnitt von Pol zu Pol angefertigt und dieser nach Paraplasteinbettung mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die anschließende histologische Beurteilung berücksichtigte insbesondere folgende Parameter: Follikelform, Kolloidgehalt, Zustand und Form des Follikel epithels sowie Kapillarfüllung.

## Ergebnisse

Die histologischen und hormonellen Befunde sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Hiernach konnte innerhalb der Kontrollgruppe eine sogenannte

**Tabelle 1.** Histologische Schilddrüsenbefunde bei 43 Todesfällen

	Plötzlicher Kindstod ( <i>n</i> = 11)	Kontrollgruppe ( <i>n</i> = 32)
Regelrechter Kolloidgehalt	1	29
Teilentspeichert	4	3
Vollständig entspeichert	6	0
Starke Desquamation bis zum Zusammenbruch der Follikel	5	0
Starke Hyperämie	5	3

**Tabelle 2.** Hormonelle Schilddrüsenbefunde bei 53 Todesfällen

		$\bar{X}$	s	Niedr. Einzelwert	Höchster Einzelwert	Normbereich
Kontrollgruppe ( <i>n</i> = 41)	T4	5,3	2,70	0,2	9,3	
	FT4	1,23	0,41	0,16	2,10	
	T3	<u>56</u>	39,43	10	201	T4: 4,2 – 11,2 µg/dl
	FT3	7,1	3,2	1,3	16,14	FT4: 0,85–2,15 ng/ml
Plötzlicher Kindstod ( <i>n</i> = 12)	T4	5,7	2,92	0,6	11,4	T3: 55 – 160 µmol/l
	FT4	1,28	0,40	0,65	2,01	FT3: 3,9–10 µmol/l
	T3	<u>205</u>	157,34	74	>600	
	FT3	13,2	8,86	4,6	> 38	

Ruhschilddrüse mit regelrechtem Kolloid-Gehalt in 29, eine Teilentspeicherung der Follikel in 3 Fällen und in keinem der 32 Fälle eine vollständige Kolloidresorption gefunden werden. Im Gegensatz hierzu fand sich in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle (*n* = 11) 6mal eine vollständige Entspeicherung bei zum Teil stärker kollabierten Follikeln und 4mal eine Teilentspeicherung. Lediglich in einem Fall von plötzlichem Kindstod war ein normaler Kolloid-Gehalt bei regelrechter Follikelstruktur zu beobachten, dem auch ein weitgehend unauffälliger Hormon-Status gegenüber stand. Jedoch blieb auch in diesem Fall die Diagnose plötzlicher Kindstod gesichert.

Die hormonellen Untersuchungen erbrachten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle nahezu identische sowie im Normbereich liegende T<sub>4</sub> und FT<sub>4</sub>-Werte. Hiernach ergab sich ein T<sub>4</sub>-Mittelwert von 5,3 µg/dl in der Kontrollgruppe und 5,7 µg/dl in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle sowie entsprechend FT<sub>4</sub>-Mittelwerte von 1,23 bzw. 1,28 ng/dl. Im Gegensatz hierzu stellten sich die Mittelwerte für T<sub>3</sub> und FT<sub>3</sub> in

beiden Gruppen unterschiedlich dar. In der Kontrollgruppe lag der  $T_3$ -Mittelwert mit 56 ng/dl im unteren Normbereich, während in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle mit 205 ng/dl ein weit oberhalb der oberen Normgrenze gelegener Mittelwert bestimmt wurde. Geringe Unterschiede ergaben die Bestimmungen der  $FT_3$ -Werte. Diese betragen in der Kontrollgruppe im Mittel 7,1  $\mu\text{mol/l}$  und lagen damit im Normbereich, während in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle ein oberhalb der Normgrenze gelegener Mittelwert von 13,2  $\mu\text{mol/l}$  festgestellt wurde.

## Diskussion

Während die  $T_4$  und  $FT_4$ -Mittelwerte in beiden Gruppen keine Unterschiede erkennen lassen, stellen sich die Werte für die metabolisch aktiveren Hormone,  $T_3$  und  $FT_3$ , unterschiedlich dar. In der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle sind im Mittel das  $T_3$  um etwa das 3,7fache und das freie  $T_3$  um das 1,9fache gegenüber dem mittleren Wert in der Kontrollgruppe erhöht. Wird diesen hormonellen Befunden das entsprechende morphologische Verteilungsmuster gegenübergestellt, so ist eine gute Korrelation der Ergebnisse festzustellen. Entsprechend den erhöhten Serumspiegeln für die wirksameren Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $FT_3$  in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle, finden wir gleichermaßen im morphologischen Bild deutliche Anzeichen erhöhter Schilddrüsenaktivität. Somit läßt sich folgende für die Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle charakteristische Befundkonstellation feststellen:  $T_3$ -Hyperthyreose,  $T_4$ -Euthyreose und gleichzeitige follikuläre Kolloidenspeicherung.

Die hormonellen Befunde bestätigen im wesentlichen die Ergebnisse früherer Studien von Chacon und Tildon (1981, 1984), Peterson et al. (1983), Ross et al. (1983) sowie Schwarz et al. (1983), die bis zu 88 % erhöhte postmortale  $T_3$ -Werte bei Fällen von plötzlichem Kindstod fanden. Die hierbei geäußerte Vermutung, es handle sich um ein postmortales Artefakt infolge pH-abhängiger Aktivierung der Dejodinase mit Konversion von  $T_4$  zu  $T_3$ , wurde tierexperimentell von Lee et al. (1983) sowie Zenker et al. (1984) überprüft. Hierbei konnte ein postmortales Ansteigen von  $T_3$  im Serum von Ratten bestätigt werden, wobei jedoch die Ursache bzw. der Mechanismus des Anstiegs nicht sicher dargestellt werden konnte. Die Untersuchungsergebnisse weisen jedoch auf eine Beteiligung der hepatischen 5-Dejodinase hin. Scott et al. (1983) schlußfolgern ebenfalls aufgrund ähnlicher tierexperimenteller Befunde, daß die  $T_3$ -Hyperthyreose beim plötzlichen Kindstod ein postmortales Artefakt sei und nicht als Folge eines krankhaften Prozesses anzusehen sei. Über vergleichende prä- und postmortale  $T_3$ - und  $T_4$ -Werte beim Menschen berichten Missliwetz et al. (1980). Da in unserem Untersuchungsgut nur in der Gruppe der plötzlichen Kindstodesfälle, nicht aber in der Kontrollgruppe, eine  $T_3$ -Hyperthyreose bei gleichzeitigen normalen  $T_4$ -Werten auftritt, ist eine postmortal weiterverlaufende  $T_4$ - $T_3$ -Konversion als Ursache ebenso auszuschließen wie eine Hämolyse, die überdies aus methodischen Gründen zu hypothyreoten Werten führen würde.

Wird in diese hormonelle Befundkonstellation die gleichzeitig nachweisbare Kolloidresorption eingebracht, so lassen sich diese Befunde erhöhter Aktivität als Ausdruck einer prä mortal angestrebten Funktionsanpassung, im Sinne des Streß interpretieren. Eine lediglich kurzzeitige Streß-Situation, wie sie etwa in der agonalen Phase diskutiert wird, scheint nicht geeignet, eine derartige Veränderung im hormonellen und feingeweblichen Bild der Schilddrüse zu bewirken. Würde hingegen eine stundenlange prä mortale Streß-Phase postuliert, so wären lediglich hohe  $T_4$ -Werte zu erwarten, da bei akuter Entspeicherung zunächst  $T_4$  freigesetzt wird. Eine andere Konstellation ist zu erwarten, wenn eine einmal weitgehend entspeicherte Schilddrüse fortlaufend, eventuell chronisch-rezidivierend, stimuliert wird. Der hormonelle Status kann dann einer  $T_3$ -Hyperthyreose entsprechen, wobei die  $T_4$ -Werte bereits wieder im Normbereich liegen. Zugrunde läge eine verstärkte periphere, metabolische  $T_4$ - $T_3$ -Konversion.

Bei der Mehrzahl der plötzlichen Kindstodesfälle ist zu diskutieren, ob rezidivierende hypoxische Zustände durch verlängerte und gehäuft auftretende Schlaf-Apnoe-Phasen eine Streß-Lage bedingen. Hypoxie als klassischer Streß-Faktor und deren Auswirkung auf die Schilddrüsenfunktion sind seit langem bekannt und zeigen sich in einem Abfall, aber auch Anstieg verschiedenster hormoneller Parameter. Moshang et al. (1980) differenzierten akute und chronische Hypoxie und untersuchten deren Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion bei Kindern. Sie fanden im Mittel normale  $T_3$ - und  $T_4$ -Werte bei akuter Hypoxie, jedoch entsprechende hypothyreote Werte bei chronischem Sauerstoffmangel. Bei gesunden Erwachsenen, die sich nur kurzzeitig in größerer Höhe, z. T. über 3000 m, aufhielten, konnten hingegen hyperthyreote Werte festgestellt werden (Moncloa et al. 1966; Surks 1966; Rastogi et al. 1977; Mordes et al. 1983). Pathogenetisch werden unter anderem auch eine veränderte TSH-Ausschüttung, ein gesteigerter peripherer Verbrauch an Schilddrüsenhormonen sowie eine gestörte  $T_4$ - $T_3$ -Konversion diskutiert. Nach Jacobsen et al. (1979) bleibt letztlich auch der pathogenetische Mechanismus der beim idiopathischen Atemnotsyndrom zu beobachtenden Hypothyreose unklar.

In diesem Zusammenhang seien auch der erhöhte Sauerstoffmangel bei jeglicher Form von Hyperthermie, die ebenfalls die Schilddrüse zu aktivieren vermag, sowie die erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen bei Sauerstoffmangel erwähnt. Wir können aufgrund eigener Beobachtungen die von Wilske (1984) mitgeteilte Erfahrung bestätigen, daß es in einzelnen Fällen von plötzlichem Kindstod offenbar zu einer erheblichen Erhöhung der Körpertemperatur mit verstärkter Schweißabsonderung, die bis zur völligen Durchnässung der Kleider und auch des Bettzeugs führen kann, kommt. Derartige Schweißausbrüche können durch akut einsetzende Hyperthermie, begleitet von erhöhter Katecholaminausschüttung, bedingt sein, wobei zu diskutieren ist, ob dies im Rahmen begleitender Infekte oder aber infolge eines anderen Pathomechanismus zu werten ist. Postmortale Messungen der Nebennierenhormone von Naeye et al. (1980) wie auch Eisenmenger et al. (1982) und Kauert et al. (1982) sprechen dafür, daß in Fällen von plötzlichem Kindstod eine länger andauernde, prä mortale Streß-Phase vorangegangen ist, wobei nicht Infekte, sondern hypoxische Perioden ursächlich in den Vordergrund gestellt werden. Un-

sere hormonellen und morphologischen Schilddrüsenbefunde beim plötzlichen Kindstod lassen sich ebenfalls mit einem derartigen pathophysiologischen Geschehensablauf in Einklang bringen, zumal bei Kontrollfällen mit schweren Infektionen ein vergleichbarer hormoneller und feingeweblicher Status der Schilddrüse bislang nicht festgestellt werden konnte. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß im Rahmen rezidivierender hypoxischer Streß-Perioden die einmal entspeicherte Schilddrüse weiter stimuliert wird, wobei diskutiert werden muß, ob überhaupt jemals bei solchen Kindern eine normale, das heißt euthyreote Stoffwechsellage und auch ein regelrechter Kolloidgehalt der Schilddrüse vorhanden war. Ferner bleibt zu klären, ob die zu beobachtende T<sub>3</sub>-Hyperthyreose beim plötzlichen Kindstod zentral oder peripher zustande kommt.

## Literatur

- Chacon MA, Tildon JT (1981) Elevated values of triiodothyronine in victims of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 99: 758–760
- Chacon MA, Tildon JT (1984) Mode of death and post-mortem time effects on 3,3', 5-triiodothyronine levels – relevance to elevated post-mortem T<sub>3</sub> levels in SIDS. *Life Sci* 35: 2219–2225
- Eisenmenger W, Gilg Th, Kauert G (1982) Nebennierenhormone und Streßreaktion beim plötzlichen Kindstod. XII. Kongreß der Internationalen Akademie für Gerichtliche und Soziale Medizin, Bd II, S 945–950
- Jacobsen BB, Peitersen B, Hummer L (1979) Serum concentrations of thyrotropin, thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during acute and recovery stages of idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 68: 257–264
- Kauert G, Liebhardt E, Spann W (1982) Ermittlung eines „Agonie-Indexes“ aus postmortalen Adrenalinspiegeln. XII. Kongreß der Internationalen Akademie für Gerichtliche und Soziale Medizin, Bd I, S 55–58
- Lee WK, Strzelecki J, Root AW (1983) Postmortem changes in serum concentrations of triiodothyronine in rats. *J Pediatr* 102: 257–259
- Missliwetz J, Korsika K, Zita G (1980) T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>-Schilddrüsenhormonwerte prä- und postmortal. *Beitr Gerichtl Med* 38: 297–302
- Moncloa F, Guerra-Garcia R, Subauste C, Sobrevilla LA, Donayre J (1966) Endocrine studies at high altitude. I. Thyroid function in sea level natives exposed for two weeks to an altitude of 4300 meters. *J Clin Endocrinol Metab* 26: 1237–1239
- Mordes JP, Blume FD, Boyer St, Zheng M-R, Braverman LE (1983) High-altitude pituitary-thyroid dysfunction on Mount Everest. *N Engl J Med* 308: 1135–1138
- Moshang Th, Chance KH, Kaplan MM, Uttinger RD, Takahashi O (1980) Effects of hypoxia on thyroid function tests. *J Pediatr* 97: 602–604
- Naeye RL, Fisher R, Rubin HR, Demers LM (1980) Selected hormone levels in victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 65: 1134–1136
- Peterson DR, Green WL, van Belle G (1983) Sudden infant death syndrome and hypertriiodothyroninemia: Comparison of neonatal and postmortem measurements. *J Pediatr* 102: 206–209
- Rastogi GK, Malhotra MS, Srivastava MC, Sawhney RC, Dua GL, Sridharan K, Hoon RS, Singh I (1977) Study of the pituitary-thyroid functions at high altitude in man. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 447–452
- Riße M, Weiler G (1984) Histologische Schilddrüsenbefunde beim Neugeborenen und Säugling unter besonderer Berücksichtigung des plötzlichen Säuglingstodes. *Z Rechtsmed* 92: 205–213
- Ross IS, Moffat MA, Reid IW (1983) Thyroid hormones in the sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin Chim Acta* 129: 151–155

- Scott SM, Klein AH, Fisher DA (1983) Postmortem changes in serum thyroid hormone concentrations and SIDS. *J Pediatr* 103:669–671
- Schwarz EH, Chasalow FI, Erickson MM, Hillman RE, Yuan M, Hillman LS (1983) Elevation of postmortem triiodothyronine in sudden infant death syndrome and in infants who died of other causes: A marker of previous health. *J Pediatr* 102:200–205
- Surks MI (1966) Elevated PBI, free thyroxine, and plasma protein concentration in man at high altitude. *J Appl Physiol* 21:1185–1190
- Wilske J (1984) *Der plötzliche Säuglingstod*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo. S 214–217
- Zenker N, Chacon MA, Tildon JT (1984) Mode of death effect on rat liver iodothyronine 5'-deiodinase activity: role of adenosine 3', 5'-monophosphate. *Life Sci* 35:2213–2217

Eingegangen am 13. November 1985